

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日:
2003年6月12日(12.06.2003)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 03/048142 A1

(51) 国际分类号⁷: C07D 295/26, 279/32, 211/96, A61K 31/33, 31/445

Zihe) [CN/CN]; 中国北京市太平路27号毒物药物研究所, Beijing 100850 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN02/00871

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市阜成门外大街2号8层, Beijing 100037 (CN)。

(22) 国际申请日: 2002年12月5日(05.12.2002)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
01142744.2 2001年12月6日(06.12.2001) CN

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所(INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES P.L.A.) [CN/CN]; 中国北京市太平路27号毒物研究所, Beijing 100850 (CN)。

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(72) 发明人;及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 李松(LI, Song) [CN/CN]; 聂爱华(NIE, Aihua) [CN/CN]; 沈倍奋(SHEN, Beifen) [CN/CN]; 王莉莉(WANG, Lili) [CN/CN]; 裴武红(PEI, Wuhong) [CN/CN]; 肖军海(XIAO, Junhai) [CN/CN]; 杨松成(YANG, Songcheng) [CN/CN]; 恽榴红(YUN, Liuhong) [CN/CN]; 刘红英(LIU, Hongying) [CN/CN]; 舒翠玲(SHU, Cuiling) [CN/CN]; 王红霞(WANG, Hongxia) [CN/CN]; 饶子和(RAO, Zhihe)

本国际公布:
— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期 PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

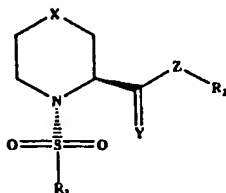
(54) Title: SUBSTITUTED 6-membered N-heterocyclic compounds and their uses as neurological regulator

(54) 发明名称: 取代六元氮杂类化合物及其作为神经调节剂的用途

(57) Abstract: The invention relates to substituted 6-membered N-heterocyclic compounds of formula (I), pharmaceutically acceptable salts and hydrates thereof, wherein each substitute has the meaning given in the description; compositions containing them; and their uses as FK506 binding proteinase inhibitor for treating or preventing neurodegenerative diseases and other related neurological disorders.

(57) 摘要

本发明涉及具有神经调节作用的通式 I 的取代六元氮杂环类化合物或其可药用盐或水合物, 式中各基团的定义如说明书中所述; 包含上述化合物的药用组合物, 以及这些药用组合物作为 FK506 结合蛋白酶活性抑制剂在预防或治疗神经退行性疾病及其它由神经损伤或相关疾病引起的神经紊乱病症方面的应用。



取代六元氮杂环类化合物及其 作为神经调节剂的用途

发明领域

本发明涉及取代六元氮杂环类化合物，其制备方法，含它们的药物组合物及作为 FKBP 酶活性抑制剂在预防和/或治疗神经退行性疾病及其它由神经损伤或相关疾病引起的神经紊乱病症方面的用途。

背景技术

神经退行性疾病 (neurodegenerative diseases) 是一类与年龄相关的进行性疾病，包括阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease)，帕金森氏病 (Parkinson's disease)，亨廷顿氏病 (Huntington's disease) 及肌萎缩性侧索硬化症 (ALS) 等神经病变。由于这类疾病的发生原因复杂，致病机制不很明确，目前尚没有找到有效的治疗方法。

作为神经系统一类重要的生物活性分子，现已证实神经营养因子 (neurotrophic factors, NTFs)，如神经生长因子 (NGF)，可有效促进受损神经轴突的再生和功能的修复，因此是一类潜在的神经退行性疾病治疗药物。然而，由于大蛋白分子本身所难以克服的低生物可获得性和低特异性等困难，制约了这类神经营养分子在临床的有效应用。

研究发现，除免疫组织外，FK506 结合蛋白 (FKBP) 可在神经系统高丰度表达。作为该类蛋白的一个强效酶活性抑制分子，免疫抑制药物 FK506 可显著促进神经突起的生长和神经纤维的分化，且显示出优异的血脑屏障穿透性及生物利用度，不足是

长期服用时, FK506 的免疫抑制作用将诱发许多潜在的毒副作用, 包括肾小球滤过损害和不可逆间质纤维变性等肾毒性以及无意识震颤和非特异小脑绞痛等神经损害。

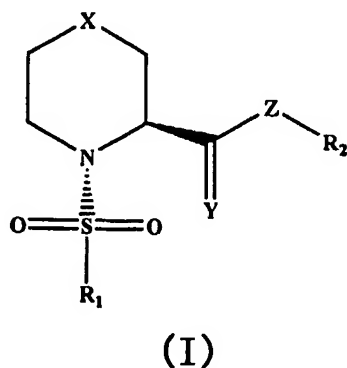
发明目的

本发明的目的是寻找并开发一类新型作用于 FKBP_s 的非免疫抑制小分子化合物, 用来促进在各种神经病变状态下的神经生长和再生, 包括与神经退变有关的神经疾病, 如早老性痴呆, 帕金森氏病和肌萎缩侧索硬化, 以及由各种物理损伤(如机械损伤或冲击)或疾病(如糖尿病或自身免疫获得缺陷病)引起的神经病变。

发明简述

本发明现已发现下面通式 I 的化合物可作用于 FKBP_s 并促进各种神经病变状态下的神经生长和再生, 因此本发明的式 I 化合物可用于预防和/或治疗与神经退变有关的神经疾病。

本发明第一方面涉及式 (I) 化合物或其可药用盐或水合物:



式中:

X 是 CH_2 , O, S, SO , SO_2 或 NR_3 , 其中 R_3 是氢或 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷基, Y 是 O 或 S,

Z 是 CH_2 , O 或 NR_4 , 这里 R_4 是氢或 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基,

R_1 是 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 直链或支链烷基, $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ 直链或支链烯基, $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 环烷基, $\text{C}_5\sim\text{C}_7$ 环烯基, 或 Ar_1 , 这里的烷基或烯基链上可无取代, 也可被下面的一个或多个基团所取代: $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 环烷基, $\text{C}_5\sim\text{C}_7$ 环烯基或 Ar_2 ,

R_2 是 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 直链或支链烷基, 或 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ 直链或支链烯基, 这里的烷基或烯基链上可无取代, 也可被下面的一个或多个基团所取代: $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 环烷基, $\text{C}_5\sim\text{C}_7$ 环烯基或 Ar_2 ; 此外, 这里的烷基或烯基链中的部分 C 原子可被 O 或 N 取代,

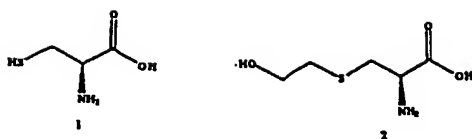
Ar_1 和 Ar_2 独立选自芳香碳环或杂环, 这里环的数目可以是单环, 双环或三环; 其中每个环的大小由 5~6 个元素组成, 杂环中包含 1~6 个选自下面的杂原子: O, S, N; 环上可无取代, 也可被 1~3 个选自下面的取代基所取代: 卤素, 硝基, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 直链或支链烷基, $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 直链或支链烯基, $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷氧基, $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ 烯氧基, 苯氧基, 苄氧基, 羧基或氨基,

取代基 $-\text{SO}_2\text{R}_1$ 和 $-\text{CYZR}_2$ 处于反式构型。

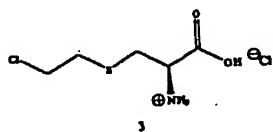
本发明另一方面涉及药物组合物, 其包括至少一种式 (I) 化合物或其药用盐或其水合物用药用载体或赋形剂。

本发明另一方面涉及制备式 I 化合物或其药用盐或其水合物的方法, 其包括:

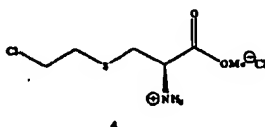
(i) 将化合物 1 与环氧乙烷反应得到化合物 2,



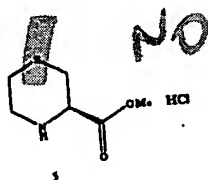
(ii) 将化合物 2 溶于盐酸得化合物 3



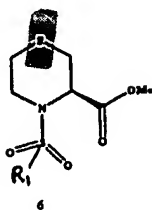
(iii) 将化合物 3 溶于甲醇，然后通入干燥的 HCl 气体得化合物 4



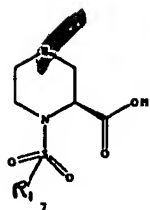
(iv) 将化合物 4 在极性非质子性溶剂和碱中反应，然后在 HCl 的乙醚或乙醇溶液中环合得化合物 5，



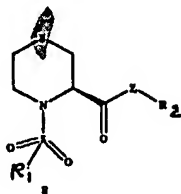
(v) 将化合物 5 与 $R_1\text{COCl}$ 反应，得化合物 6，



(vi) 将化合物 6 与碱金属氢氧化物反应得化合物 7



(vii) 将化合物 7 与 R_2 相应的醇或氨基酸酯的盐酸盐、DCC、DMAP 或 TEA 反应，得化合物 8，



(viii) 将化合物 8 用 MCPBA 氧化得式 I 化合物。

根据需要，所得式 I 化合物可用适宜药用酸或碱转变为其药用盐。

本发明再一方面涉及至少一种式 I 化合物或其药用盐或水合物在制备用于预防和/或与神经病变有关的疾病的药物中用途。

本发明还涉及预防和/或治疗与神经病变有关疾病的方法，其包括将预防和/或治疗有效量的至少一种式 (I) 化合物或其药用盐或其水合物给予需要预防和/或治疗神经病变疾病的患者。

发明详述

根据本发明,本发明的一个优选实施方案是一类式 (I) 化合物或其可药用盐或水合物, 其中:

X 是 S, SO 或 SO₂,

Y 是 O,

Z 是 O 或 NH,

R₁ 是芳香基团 Ar₁,

R₂ 是 C₁~C₁₀ 直链或支链烷基, 或 C₂~C₁₀ 直链或支链烯基, 这里的烷基或烯基链上可无取代, 也可被下面的一个或多个基团所取代: C₃~C₈ 环烷基, C₅~C₇ 环烯基或 Ar₂; 此外, 这里的烷基或烯基链中的部分 C 原子可被 O 或 N 取代,

Ar₁ 和 Ar₂ 独立选自苯基, 联二苯基, 1-萘基, 2-萘基, 2-呋喃基, 3-呋喃基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 2-噻唑基, 2-咪唑基或 3-咪唑基; 每个 Ar₁ 或 Ar₂ 中包含 1~3 个独立选自下面的取代基: 氢原子, 卤素, 硝基, 羟基, 羟甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, C₁~C₆ 直链或支链烷基, C₂~C₆ 直链或支链烯基, C₁~C₄ 烷氧基, C₂~C₄ 烯氧基, 苯氧基, 苄氧基, 羧基或氨基,

取代基-SO₂Ar₁ 和-COZR₁ 处于反式构型。

根据本发明,本发明的式 I 化合物或其药用盐或水合物优选自下面的具体化合物:

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-苯丙氨酸苄酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-缬氨酸苄酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-亮氨酸苄酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-亮氨酸乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[3-(3-吡啶

基)]-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[N-甲基-N-(2-吡啶基)]-乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-苯丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(2-三氟甲基)-苯乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(N-甲基-N-苄基)-乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(3-苯基)-烯丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(3-环己基)-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(1, 3-二苯基)-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(1-对甲氧苯基-3-苯基)-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(1-对氟苯基-3-苯基)-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[1-(2-噻吩)基-3-苯基]-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[3-[2-(6-甲基)吡啶]]-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[N-乙基-N-3-(3-甲基)苯基]-乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(1, 3-二苯甲氧基)-异丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(2-噻吩)-乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(3-苯氧基)-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[1-苯基-1-(3-甲基苯基)]-甲酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[1-甲基-1-(3-氟甲基苯基)]-甲酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-对硝基苯甲酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-邻甲氧基苯甲酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(2-甲氧基-3-乙氧基)苯甲酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-对苯基苯甲酯,

(3R)-1, 1-二氧化-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-亮氨酸乙酯。

根据本发明, 本发明化合物的可药用盐包括其无机或有机酸或碱盐。其中药用酸盐包括但不限于: 盐酸盐, 氢溴酸盐, 氢碘酸盐, 硝酸盐, 硫酸盐, 硫酸氢盐, 磷酸盐, 磷酸氢盐, 乙酸盐, 丙酸盐, 丁酸盐, 草酸盐, 三甲基乙酸盐, 己二酸盐, 藻酸盐, 乳酸盐, 柠檬酸盐, 酒石酸盐, 琥珀酸盐, 马来酸盐, 富马酸盐, 苦味酸盐, 天冬氨酸盐, 葡萄糖酸盐, 苯甲酸盐, 甲磺酸盐, 乙磺酸盐, 苯磺酸盐, 对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐; 碱盐包括但不限于: 铵盐, 碱金属盐如钠和钾盐, 碱土金属盐如钙和镁盐, 有机碱盐如二环己胺和 N-甲基-D-葡萄糖胺盐, 以及氨

基酸盐如精氨酸和赖氨酸盐。

根据本发明，本发明的药用组合物包括有效剂量的式 I 化合物或其可药用盐或水合物和一种或多种适宜的可药用载体或赋形剂。这里可药用载体包括但不限于：离子交换剂，氧化铝，硬脂酸铝，卵磷脂，血清蛋白如人血清蛋白，缓冲物质如磷酸盐，甘油，山梨酸，山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物，水，盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶态氧化硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，纤维素物质，聚乙二醇，羧甲基纤维素钠，聚丙烯酸酯，蜂蜡，聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物和羊毛脂。

根据本发明本发明化合物是一类强效亲 FKBP 神经调节分子，与 FK506 相比，本发明化合物的突出特点是不产生免疫抑制。这里神经调节活性包括但不限于：修复受损神经，促进神经再生，预防神经退变及治疗与神经退变或周围神经病变相关的神经紊乱。这里神经紊乱包括但不限于以下病症：阿耳茨海默氏病，帕金森氏病，亨廷顿氏舞蹈病，肌萎缩性侧索硬化，阿耳茨海默氏老年性痴呆，获得性免疫缺陷相关的神经病变，脑脊髓多发性硬化，中风或物理刺激相关的脑损伤，各种影响中枢或神经系统的退行性疾病，小脑-脑干萎缩，进行性共济失调综合症，各种形式的肌营养不良，进行性肌萎缩，进行性延髓肌萎缩，中枢或周围神经系统物理或外创性损伤，脱出性椎间盘综合症，颈椎关节强硬，神经丛紊乱，胸位臂丛综合症，各种形式的周围神经病变，三叉神经痛，舌咽神经痛，面神经麻痹，可导致中枢或周围神经系统损伤的各种自身免疫相关性疾

病，重症肌无力，格-巴二氏综合症，达普宋壁虱，延髓和延髓后视神经病变，视网膜病，延髓后视神经炎，听力紊乱或耳鸣。

其中，优选的神经紊乱病症包括但不限于：与神经退变相关的神经紊乱，如阿耳茨海默氏病，帕金森氏病和肌萎缩性侧索硬化症，以及与周围神经病变相关的神经紊乱，该类病变一般由脑或脊髓部位的物理损伤或相关疾病所致。

根据本发明，本发明化合物的药用组合物可以以下面的任意方式施用：口服，喷雾吸入，直肠用药，鼻腔用药，颊部用药，阴道用药，局部用药，非肠道用药如皮下，静脉，肌内，腹膜内，鞘内，心室内，胸骨内和颅内注射或输入，或借助一种外植储器用药。其中优选口服，腹膜内或静脉内用药方式。另外，为使本发明化合物有效治疗中枢神经系统紊乱病症，可优选心室内途径用药以克服化合物可能低的血脑屏障透过率。

当口服用药时，本发明化合物可制成任意口服可接受的制剂形式，包括但不限于片剂，胶囊，水溶液或水悬浮液。其中，片剂一般使用的载体包括乳糖和玉米淀粉，另外也可加入润滑剂如硬脂酸镁。胶囊制剂一般使用的稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。水悬浮液制剂则通常是将活性成分与适宜的乳化剂和悬浮剂混合使用。如果需要，以上口服制剂形式中还可加入一些甜味剂，芳香剂或着色剂。

当直肠用药时，本发明化合物一般可制成栓剂的形式，其通过将药物与一种适宜的非刺激性赋形剂混合而制得。该赋形剂在室温下呈现固体状态，而在直肠温度下融化释出药物。这类赋形剂包括可可脂，蜂蜡和聚乙二醇。

当局部用药时，特别是治疗局部外敷容易达到的患面或器

官，如眼睛，皮肤或下肠道神经性疾病时，本发明化合物可根据不同的患面或器官制成不同的局部用药制剂形式，具体说明如下：

当眼部局部施用时，本发明化合物可配制成一种微粉化悬浮液或溶液的制剂形式，所使用载体为等渗的一定 pH 的无菌盐水，其中可加入也可不加防腐剂如氯化苄基乙醇盐。此外对于眼用，也可将化合物制成膏剂形式如凡士林膏。

当皮肤局部施用时，本发明化合物可制成适当的软膏，洗剂或霜剂制剂形式，其中活性成分悬浮或溶解于一种或多种载体中。这里软膏制剂可使用的载体包括但不限于：矿物油，液体凡士林，白凡士林，丙二醇，聚氧化乙烯，聚氧化丙烯，乳化蜡和水；洗剂或霜剂可使用的载体包括但不限于：矿物油，脱水山梨糖醇单硬脂酸酯，吐温 60，十六烷酯蜡，十六碳烯芳醇，2-辛基十二烷醇，苄醇和水。

当下肠道局部施用时，本发明化合物可制成如上所述的直肠栓剂制剂或适宜的灌肠制剂形式，另外也可使用局部透皮贴剂。

本发明化合物还可以无菌注射制剂形式用药，包括无菌注射水或油悬浮液，或无菌注射溶液。其中，可使用的载体和溶剂包括水，林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，灭菌的非挥发油也可用作溶剂或悬浮介质，如单甘油酯或二甘油酯。

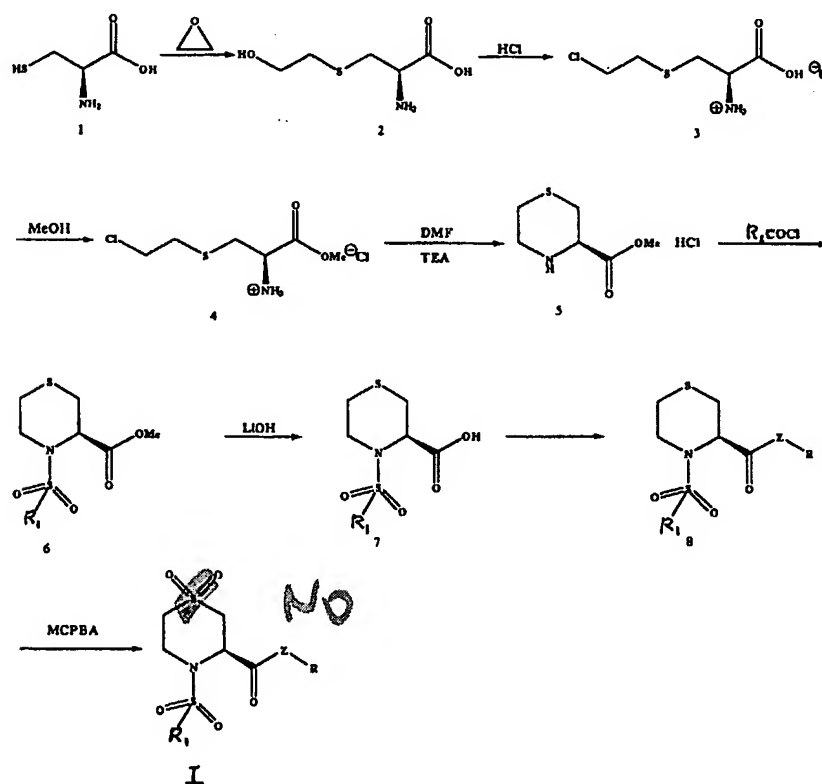
除以上使用方法外，本发明化合物还可与其它神经调节物质一起施用，这些物质包括但不限于：神经生长因子(NGF)，胰岛素样生长因子(IGF-1)及其衍生因子(gIGF-1)，脑衍生生长因子(BDNF)，神经胶质衍生生长因子(GDNF)，血小板衍生生长因

子(PDGF), 成纤维细胞生长因子(aFGF 和 bFGF), 睫状神经营养因子(CNTF), 向神经素-3 (NT-3)及向神经素 4/5(NT-4/5), 其中优选 NGF。此时, 二种活性成分可协同刺激神经生长。

另外需要指出, 本发明化合物针对不同患者的特定使用剂量和使用方法决定于诸多因素, 包括患者的年龄, 体重, 性别, 自然健康状况, 营养状况, 化合物的活性强度, 服用时间, 代谢速率, 病症的严重程度以及诊治医师的主观判断。这里优选使用剂量介于 0.01~100mg/kg 体重/天。

本发明的式 I 化合物可通过下面的反应路线 I 制备。

反应路线:



其中 Z=O 或 NH。

以下是对上述反应路线的一般性说明:

化合物 2 的制备可将化合物 1 (半胱氨酸, 购自 ACROS 公司) 溶于一种极性溶剂 (如水、甲醇等) 中, 调节 PH 值至 7, 0-10°C 滴入环氧乙烷而得到;

化合物 3 可将化合物 2 溶于浓盐酸, 在 90-95°C 搅拌反应而制得;

化合物 4 可将化合物 3 溶于适量的甲醇中, 冰水浴冷却下通入干燥的 HCl 气体来制备;

化合物 5 可将化合物 4 溶于一种极性非质子性溶剂 (如 DMF) 中, 在碱的作用下于在 90-95°C. 反应得游离胺, 然后与 HCl 的乙醚或乙醇溶液反应而制得;

化合物 6 可将化合物 5 溶于二氯甲烷或 THF 中, 冷却至 0°C, 依次滴入三乙氨和 R₁ 磺酰氯的二氯甲烷溶液, 室温反应而制得;

化合物 7 可将化合物 6 溶于甲醇中, 冷却至 0°C, 滴入碱金属氢氧化物如氢氧化锂溶液, 后室温反应而制得;

化合物 8 可将化合物 7、R₂ 相应的醇或氨基酸酯的盐酸盐、N, N' - 二环己基碳二亚胺 (DCC)、4 - 二甲基吡啶 (DMAP)、三乙胺 (TEA) 溶于二氯甲烷或四氢呋喃 (THF) 中, 室温反应而制得;

化合物 9 可将化合物 8 溶于二氯甲烷或 THF 中, 以间氯过苯甲酸 (MCPBA) 氧化而制得。

下面的实施例是本发明优选的说明性优选实施方案, 对本发明不构成任何限制。

实施例 1: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸
-L-苯丙氨酸苄酯

2-羟乙基半胱氨酸的合成

36.3g 半胱氨酸溶于 300 ml 水中, 冰水浴冷却, 加入 24ml 1mol

/1 的 NaOH 溶液, 调节 PH 值至 7, 缓慢滴入 30ml 环氧乙烷 (冷却至 10°C), 搅拌 1h, 室温继续反应 1.5h, 反应完毕, 用乙醚 (60ml, 45ml, 45ml) 萃取三次, 除去环氧乙烷, 旋干水层, 得浅黄色固体, 用 95% 乙醇重结晶, 得白色片状晶体 33.9g, 收率 69.4%, mp 195-196°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O): δ 3.96131 (dd, 1H, $J_1=4.272\text{Hz}$, $J_2=7.816\text{Hz}$), 3.80680-3.77293 (m, 2H), 3.17887 (dd, 1H, $J_1=4.268\text{Hz}$, $J_2=14.814\text{Hz}$), 3.08224 (dd, 1H, $J_1=7.480\text{Hz}$, $J_2=14.814\text{Hz}$), 2.80103 (t, 2H, $J=6.036\text{Hz}$)。

2-氯乙基半胱氨酸盐酸盐的合成

在 1000ml 三颈瓶中, 加入 33.9g 2-羟乙基半胱氨酸和 800ml 浓盐酸, 在 90-95°C 搅拌反应 7 小时。反应完毕, 蒸去水, 浅黄色固体, 用异丙醇重结晶, 得白色粉状固体 34.2g, 收率 75.4%, mp 185-186°C。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O): δ 4.30477-4.26952 (m, 1H), 3.81913 - 3.78409 (m, 2H), 3.25903 (dd, 1H, $J_1=4.444\text{Hz}$, $J_2=14.984\text{Hz}$), 3.18877 ((dd, 1H, $J_1=7.352\text{Hz}$, $J_2=15.072\text{Hz}$), 3.04410-3.00625 (m, 2H)。

2-氯乙基半胱氨酸甲酯盐酸盐的合成

34.2g 2-氯乙基半胱氨酸盐酸盐溶 300ml 无水甲醇 (镁处理) 中, 冰水浴下, 通入干燥的氯化氢气体 (用浓硫酸 250ml 与氯化铵 200g 制备) 直到饱和为止, 搅拌 12 小时。反应完毕, 旋去甲醇, 得白色固体 36.3g (未纯化), 收率 100%, mp 128-129°C。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O): δ 4.45277 (dd, 1H, $J_1=4.504\text{Hz}$, $J_2=7.484\text{Hz}$), 3.89729 (s, 3H), 3.81650-3.77860 (tm, 2H), 3.33808

(dd, 1H, $J_1=4.480\text{Hz}$, $J_2=15.034\text{Hz}$), 3.19579(dd, 1H, $J_1=7.500\text{Hz}$, $J_2=14.992\text{Hz}$), 3.04047-2.98506(m, 2H)。

L- 1, 4-噻嗪-3-羧酸甲酯的合成

在带有无水氯化钙干燥管的回流冷凝器的 1000ml 三颈瓶中, 加入 36.3g 2-氯乙基半胱氨酸甲酯盐酸盐于 700ml DMF 中(五氧化二磷处理), 搅拌, 缓慢滴入 125ml 三乙氨(钠处理), 产生白色沉淀, 在 90-95°C, 回流 8 小时。反应完毕, 过滤除去白色固体, 旋干滤液, 得棕红色油状物, 用 150ml 乙酸乙酯溶解, 饱和氯化钠溶液(50, 40, 40ml)洗涤, 40 ml 水洗, 无水硫酸钠干燥, 除去干燥剂, 蒸去乙酸乙酯, 得棕色油状物 10.9g, 收率 43.6%。

L- 1, 4-噻嗪-3-羧酸甲酯盐酸盐的合成

10.9 g L- 1, 4-噻嗪-3-羧酸甲酯溶于 150ml 无水乙醚, 冷却至 0°C, 搅拌, 缓慢滴入 90ml 14.5% 盐酸乙醇, 调节 PH 至值 2, 产生白色沉淀, 过滤, 无水乙醚洗涤, 干燥, 得棕黄色固体, 用无水甲醇和无水乙醚重结晶, 得白色固体 13.0 g, 收率 97.2%, mp 160-161°C。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 10.0898(brs, 2H), 4.4214(dd, 1H, $J_1=3.52\text{Hz}$, $J_2=8.56\text{Hz}$), 3.7833(s, 3H), 3.4986-3.4766(m, 1H), 3.2246-3.0606(m, 3H), 2.9897-2.9593(m, 1H), 2.8763-2.8622(m, 1H); MS(FAB)m/z: 162.0(M-35.5), 102.0, 74.0。

L-4-对甲苯磺酰-1, 4-噻嗪-3-羧酸甲酯的合成

13.0g L- 1, 4-噻嗪-3-羧酸甲酯盐酸盐溶于 120ml 二氯甲烷, 冷却至 0°C, 缓慢滴入 30ml 三乙氨(钠处理), 产生白色沉淀, 搅

拌 1h 后, 缓慢滴入 120ml 溶有 13.5 g 对甲苯磺酰氯的二氯甲烷溶液, 搅拌 24h. 反应完毕, 过滤除去白色沉淀, 滤液用饱和碳酸氢钠溶液 (60ml, 60ml) 洗涤, 50ml 水洗, 无水硫酸钠干燥, 除去干燥剂, 二氯甲烷, 得白色固体, 用乙酸乙酯和环己烷重结晶, 得白色晶体 19.4g, 收率 93.5%, mp87-88°C, 比旋光度 $[\alpha]_D^{24.5} = -78.1^\circ$ (2.00g/100ml, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.66938(d, 2H, $J=7.352$ Hz), 7.29941(d, 2H, $J=8.036$ Hz), 5.06654(t, 1H, $J=3.436$ Hz), 4.04908-3.99999(m, 1H), 3.63087(s, 3H), 3.45333-3.38197 (m, 1H), 3.06102-3.02157 (m, 1H), 3.00305 - 2.95904(m, 1H), 2.82287-2.74967(m, 1H), 2.42975(s, 3H), 2.40451-2.36514(1H).

L-4-对甲苯磺酰-1, 4-噻嗪-3-羧酸的合成

8.3g L-4-对甲苯磺酰-1, 4-噻嗪-3-羧酸甲酯溶于 157ml 甲醇, 冷却至 0°C, 缓慢滴入 52.5ml 1mol/l 氢氧化锂溶液, 搅拌 48 小时, 反应完毕, 乙酸乙酯 (60, 60ml) 提取, 冰水浴下, 向水层中加入 100ml 1mol/l 盐酸, 调节 PH 值至 2, 产生白色沉淀, 过滤, 洗涤, 干燥, 得白色固体 7.7g, 收率 97.0%, mp149-150°C.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.87650(bris, 1H), 7.68301-7.65750(m, 2H), 7.29537(d, 2H, $J=8.024$ Hz), 5.11555(t, 1H, $J=3.456$ Hz), 4.04252-3.99349(m, 1H), 3.47279-3.40112(m, 1H), 3.06220-2.96007 (m, 2H), 2.80470-2.73149(m, 1H), 2.42613(s, 3H), 2.38398(s, 1H).

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-苯丙氨酸苄酯

将 0.602g (2mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.939g (2.2mmol) L-苯丙氨酸苄酯对甲基苯磺酸盐、0.454g (2.2mmol) DCC 和 0.224g (2mmol) DMAP 30ml 的 CH_2Cl_2 中, 加入 0.4ml (2.7mmol) 的 TEA, 室温反应 24 小时。过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯 (20ml) 溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥。除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离 (洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{Cl}=1:1$), 得白色玻璃状固体 0.80g。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.66072-7.63134 (m, 2H), 7.37633-7.34761 (m, 4H), 7.30475-7.28315 (m, 4H), 7.25816-7.18850 (m, 2H), 7.08602-7.06666 (m, 2H), 6.92373 (d, 0.5H, $J=7.092\text{Hz}$), 6.83414 (d, 0.5H, $J=7.092\text{Hz}$), 5.23479 (d, 0.5H, $J=12.148\text{Hz}$), 5.16985 (dd, 1H, $J_1=4.796\text{Hz}$, $J_2=12.108\text{Hz}$), 5.07028 (d, 0.5H, $J=12.000\text{Hz}$), 4.98245-4.96101 (m, 0.5H), 4.84773-4.83241 (m, 0.5H), 4.77844-4.71409 (m, 1H), 3.95856-3.89722 (m, 1H), 3.30404 (dd, 0.5H, $J_1=5.772\text{Hz}$, $J_2=13.994\text{Hz}$), 3.22070-3.01464 (m, 3H), 2.79171-2.71763 (m, 0.5H), 2.54595-2.50159 (m, 0.5H), 2.46259-2.39754 (m, 4H), 2.32092 (brs, 0.5H), 2.05599-1.94058 (m, 1H);

MS (EI) m/z : 539.1, 383.0, 283.9, 255.9, 190.0, 154.9, 120.0, 91.0, 65.0.

实施例 2: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-缬氨酸苄酯

将 0.301g (1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.417g (1.1mmol) L-缬氨酸苄酯对甲基苯磺酸盐、

0.227g(1.2mmol) DCC 和 0.122g(1mmol)DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 加入 0.2ml(1.4mmol)的 TEA, 室温反应 24 小时。过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯(20ml)溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥。除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离(洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{Cl}=1:1$), 得白色玻璃状固体 0.20g。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.7688-7.7235(m, 2H), 7.3730-7.3271(m, 7H), 6.9956(d, 0.5H, $J=9.16\text{Hz}$), 6.9125(d, 0.5H, $J=9.16\text{Hz}$), 5.2509-5.2109(m, 1H), 5.1697(m, 1H), 4.7891(brs, 1H), 4.6640(dd, 0.5H, $J_1=4.44\text{Hz}$, $J_2=9.19\text{Hz}$), 4.5986(dd, 0.5H, $J_1=4.58\text{Hz}$, $J_2=8.59\text{Hz}$), 4.2220(d, 0.5H, $J=14.68\text{Hz}$), 4.0949(d, 0.5H, $J=14.78\text{Hz}$), 3.4084-3.2968(m, 1H), 3.1353(d, 1H, $J=12.23\text{Hz}$), 5.2997-2.3978(m, 5H), 2.2581-2.0801(m, 2H), 0.9311(dd, 3H, $J_1=6.84\text{Hz}$, $J_2=17.51\text{Hz}$), 0.8297(dd, 3H, $J_1=6.98\text{Hz}$, $J_2=6.73\text{Hz}$);

MS(EI) m/z : 491.1, 355.0, 335.0, 255.9, 190.0, 154.9, 138.9, 91.0, 65.0.

实施例 3: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-亮氨酸苄酯

将 0.301g(1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.432g (1.1mmol) L-亮氨酸苄酯对甲基苯磺酸盐、0.227g(1.2mmol) DCC 和 0.122g(1mmol)DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 加入 0.2ml(1.4mmol)的 TEA, 室温反应 24 小时。过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯(20ml)溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加

入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥。除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离(洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{Cl}=1:1$), 得油状物 0.48g。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.7222(d, 2H, $J=8.20\text{Hz}$), 7.3910–7.3366(m, 7H), 6.7213(d, 1H, $J=8.80\text{Hz}$), 5.2003(d, 1H, $J=12.16\text{Hz}$), 5.0994(d, 1H, $J=12.16\text{Hz}$), 4.7786–4.7329(m, 2H), 4.1188(d, 1H, $J=14.80\text{Hz}$), 3.4060–3.3329(m, 1H), 3.1096(d, 1H, $J=13.64\text{Hz}$), 2.5188–2.3676(m, 5H), 2.0538(d, 1H, $J=13.44\text{Hz}$), 1.6967–1.4486(m, 3H), 0.9175(d, 3H, $J=2.49\text{Hz}$), 0.9018(d, 3H, $J=2.53\text{Hz}$);

MS(EI) m/z : 505.4, 368.8, 348.8, 283.9, 255.9, 190.0, 155.0, 112.0, 90.0, 65.0.

实施例 4: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-亮氨酸乙酯

将 0.301g(1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.215g (1.1mmol) L-亮氨酸乙酯盐酸酸盐、0.227g(1.2mmol) DCC 和 0.122g (1mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 加入 0.2ml(1.4mmol) 的 TEA, 室温反应 24 小时。过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯(20ml)溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥。除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离(洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{Cl}=1:1$), 得油状物 0.36g。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.77237–7.74077(m, 2H), 7.36382(d, 2H, $J=7.988\text{Hz}$), 6.74090(d, 1H, $J=9.244\text{Hz}$), 4.80098–4.77466(m, 1H), 4.68244–4.58898(m, 1H), 4.28174–4.15708(m, 3H),

3.53789– 3.28674 (m, 1H), 3.13092 (d, 1H, $J=13.676$), 2.56954–2.42247 (m, 5H), 2.24620– 2.20545 (m, 1H), 1.66352–1.53450 (m, 3H), 1.30702–1.26745 (m, 3H), 0.96159– 0.91891 (m, 6H);

MS (EI) m/z : 443.1, 397.1, 369.1, 287.1, 256.0, 213.1, 155.0, 139.0, 112.0, 91.0, 65.0.

实施例 5: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[3-(3-吡啶基)]-丙酯

将 0.301g (1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.206g (1.5mmol) 3-(3-吡啶基)-丙醇、0.088g (0.33mmol) CAS、0.227g (1.2mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时。过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯 (20ml) 溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥。除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯: 环己烷 =1:1), 得油状物 0.39g。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.4699–8.4438 (m, 2H), 7.6702 (d, 2H, $J=8.24\text{Hz}$), 7.5056–7.4863 (m, 1H), 7.2847–7.2140 (m, 3H), 5.0708 (t, 1H, $J=3.35\text{Hz}$), 4.1237–4.0851 (m, 2H), 4.0284–3.9869 (m, 1H), 3.4732–3.4018 (m, 1H), 3.0225–2.9603 (m, 2H), 2.8096–2.7364 (m, 1H), 2.6714–2.6327 (m, 2H), 2.4134–2.3756 (m, 4H), 1.9315–1.8778 (m, 2H);

MS (EI) m/z : 421.8, 347.3, 265.4, 237.3, 192.3, 155.2, 119.9, 90.9, 64.9.

实施例 6: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[N-甲基-N-(2-吡啶基)]-乙酯

将 0.301g(1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.228g (1.5mmol) N-甲基-N-(2-吡啶基)-乙醇、0.088g(0.33mmol)CAS、0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时。过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯(20ml)溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥。除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离(洗脱剂: 乙酸乙酯: 环己烷 =1:1), 得油状物 0.32g。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.15202-8.13465(m, 1H), 7.65765-7.63191(m, 2H), 7.48462-7.44059(m, 1H), 7.27137-7.25120(m, 2H), 6.57550 (dd, 1H, $J_1=5.088\text{Hz}$, $J_2=6.864\text{Hz}$), 6.49163(d, 1H, $J=8.564\text{Hz}$), 5.00609(t, 1H, $J=3.348\text{Hz}$), 4.31854-4.21503(m, 2H), 3.99180-3.95109(m, 1H), 3.89777-3.84669(m, 1H), 3.77810-3.72768(m, 1H), 3.42992-3.35844(m, 1H), 3.03108(s, 3H), 2.91483(d, 2H, $J=3.640\text{Hz}$), 2.77988-2.70670(m, 1H), 2.40416(s, 3H), 2.34020-2.30628(m, 1H);

MS(EI) m/z : 435.0, 280.0, 256.0, 154.9, 135.0, 121.0, 107.0, 91.0, 65.0.

实施例 7: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-苯丙酯

将 0.301g(1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.204g (1.5mmol) 苯丙醇、0.088g(0.33mmol)CAS、0.227g

(1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时。过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯(20ml)溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥。除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离(洗脱剂: 乙酸乙酯: 环己烷 =2:1), 得油状物 0.27g。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.67345(d, 2H, $J=8.324\text{Hz}$), 7.31068-7.26240(m, 4H), 7.22238-7.18556(m, -1H), 7.16516(m, 2H), 5.06053(t, 1H, $J=3.408\text{Hz}$), 4.10609-4.00046(m, 3H), 3.48604-3.41471(m, 1H), 3.02055-3.00423(m, 2H), 2.83838-2.76520(m, 1H), 2.63293(t, 2H, $J=7.452\text{Hz}$), 2.41556-2.38244(m, 4H), 1.91367-1.84295(m, 2H);

MS(EI) m/z : 419.5, 300.5, 255.4, 154.6, 138.7, 116.8, 90.8, 64.9.

实施例 8: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(2-三氟甲基)-苯乙酯

将 0.301g(1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.285g (1.5mmol) (2-三氟甲基)-苯乙醇、0.088g(0.33mmol) CAS、0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时。过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯(20ml)溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥。除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离(洗脱剂: 乙酸乙酯: 环己烷 =1:3), 得油状物 0.44g。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.6631-7.6316(m, 3H),

7.5113-7.4740(m, 1H), 7.3733-7.2847(m, 4H), 5.0451(t, 1H, $J=3.38\text{Hz}$), 4.3385-4.2132(m, 2H), 4.0266-3.9777(m, 1H), 3.4194-3.3481(m, 1H), 3.0712-3.0357(m, 2H), 2.9794-2.9707(m, 2H), 2.8070-2.7340(m, 1H), 2.4153(s, 3H), 2.3575(d, 1H, $J=13.59\text{Hz}$);

MS(EI) m/z : 472.9, 399.9, 317.9, 255.8, 172.9, 154.9, 132.9, 117.9, 100.9, 64.9.

实施例 9: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(N-甲基-N-苄基)-乙酯

将 0.301g(1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.275g (1.5mmol) (N-甲基-N-苄基)-乙醇、0.088g(0.33mmol) CAS、0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时. 过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯(20ml)溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥. 除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离(洗脱剂: 乙酸乙酯: 环己烷 =1:2), 得油状物 0.36g.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.6627-7.6418(m, 2H), 7.3460-7.2454(m, 7H), 5.0666(t, 1H, $J=3.40\text{Hz}$), 4.2701-4.2416(m, 2H), 4.0184-3.9844(m, 1H), 3.5281-3.4331(m, 3H), 3.0252-2.9927(m, 2H), 2.7929-2.7614(m, 1H), 2.5949(brs, 2H), 2.4087-2.3563(m, 4H), 2.2302(s, 3H);

MS(EI) m/z : 449.4, 292.9, 255.9, 154.9, 133.8, 90.9, 64.9.

实施例 10: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-

(3-苯基)-烯丙酯

将 0.301g(1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.200g (1.5mmol) 3-苯基-烯丙醇、0.088g(0.33mmol)CAS、0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g(0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时. 过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯(20ml)溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥. 除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离(洗脱剂: 乙酸乙酯: 环己烷 =1:4), 得油状物 0.21g.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.6671(d, 2H, $J=8.32\text{Hz}$), 7.3832-7.2378(m, 7H), 6.5952(d, 1H, $J=15.88\text{Hz}$), 6.1464-6.1066(m, 1H), 5.1104(t, 1H, $J=3.39\text{Hz}$), 4.7680 -4.7170(m, 1H), 4.6815-4.6336(m, 1H), 4.0600-4.0113(m, 1H), 3.4935-3.4223(m, 1H), 3.1124-3.0724(m, 1H), 3.0388-2.9948(m, 1H), 2.8503-2.7772 (m, 1H), 2.4238-2.3707(m, 4H);

MS(EI) m/z : 417.0, 299.9, 255.9, 154.9, 134.0, 117.0, 108.0, 91.0, 65.0.

实施例 11: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(3-环己基)-丙酯

将 0.301g(1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.213g (1.5mmol) 3-环己基-丙醇、0.088g(0.33mmol)CAS、0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时. 过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯(20ml)溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4

干燥. 除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离(洗脱剂: 乙酸乙酯:环己烷 =1:4), 得油状物 0.33g.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.6705(d, 2H, $J=8.28\text{Hz}$), 7.2869(d, 2H, $J=8.40\text{Hz}$), 5.0506(t, 1H, $J=3.38\text{Hz}$), 4.0627-3.9712(m, 3H), 3.4698-3.3986(m, 1H), 3.0360-3.0058(m, 2H), 2.8073-2.7996(m, 1H), 2.4237-2.3733(m, 4H), 1.7151-1.6566(m, 5H), 1.5460-1.5076(m, 2H), 1.2338-1.1368(m, 6H), 0.8684-0.8380(m, 2H);

MS(EI) m/z : 425.9, 301.8, 269.9, 255.8, 154.8, 102.9, 90.9, 69.0.

实施例 12: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(1, 3-二苯基)-丙酯

将 0.301g(1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.318g (1.5mmol) 1, 3-二苯基-丙醇、0.088g(0.33mmol)CAS、0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时. 过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯(20ml)溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥. 除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离(洗脱剂: 乙酸乙酯:环己烷 =1:3), 得油状物 0.15g.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.5040(d, 2H, $J=8.32\text{Hz}$), 7.3751-7.0634(m, 12H), 5.7186-5.6846(m, 1H), 5.0645(t, 1H, $J=3.42\text{Hz}$), 4.0136-3.9800(m, 1H), 3.4760-3.4052(m, 1H), 3.1031-3.0773(m, 2H), 2.8562-2.7914(m, 1H), 2.6613-2.5414(m, 2H), 2.4304-2.3855(m, 1H), 2.3333(s, 3H), 2.2283-2.2041(m, 1H),

2.0565-2.0328(m, 1H);

MS(EI) m/z : 495.8, 449.8, 391.8, 339.8, 299.7, 255.7, 193.8, 154.8, 138.8, 116.9, 90.8, 64.9.

实施例 13: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1,4-噻嗪-3-羧酸-(1-对甲氧苯基-3-苯基)-丙酯

将 0.301g (1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1,4-噻嗪-3-羧酸、0.242g (1.0mmol) 1-对甲氧苯基-3-苯基丙醇、0.088g (0.33mmol) CAS、0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时. 过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯 (20ml) 溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥. 除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯: 环己烷 = 1:4), 得油状物 0.20g.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.5282(d, 2H, $J=8.32\text{Hz}$), 7.2780-7.1066(m, 9H), 6.8882(d, 2H, $J=6.76\text{Hz}$), 5.6898-5.6552(m, 1H), 5.0336(t, 1H, $J=6.69\text{Hz}$), 4.0021-3.9684(m, 1H), 3.8409(s, 3H), 3.4592-3.3883(m, 1H), 3.0842-3.0182 (m, 2H), 2.8402-2.7839 (m, 1H), 2.6359-2.5973 (m, 1H), 2.5402 - 2.5160(m, 1H), 2.4131- 2.3527(m, 4H), 2.2194-2.1947(m, 1H), 2.0300-2.0048(m, 1H);

MS(EI) m/z : 525.6, 392.5, 301.5, 255.6, 224.6, 192.7, 177.7, 155.1, 121.2, 90.8, 64.9.

实施例 14: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1,4-噻嗪-3-羧酸-(1-对氟苯基-3-苯基)-丙酯

将 0.301g (1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.230g (1.0mmol) 1-对氟苯基-3-苯基丙醇、0.088g (0.33mmol) CAS、0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时. 过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯 (20ml) 溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥. 除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯: 环己烷 = 1:4), 得油状物 0.39g.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.6791-7.5152 (m, 2H), 7.2611-7.0466 (m, 11H), 5.6948-5.6605 (m, 1H), 5.0412 (t, 1H, $J=3.41\text{Hz}$), 4.0181- 3.9703 (m, 1H), 3.4608- 3.3958 (m, 1H), 3.0823-3.0528 (m, 2H), 2.8056-2.7655 (m, 1H), 2.6484-2.6102 (m, 1H), 2.5565-2.5328 (m, 1H), 2.4185-2.3502 (m, 4H), 2.2235-2.1996 (m, 2H);

MS (EI) m/z : 513.6, 468.5, 392.1, 358.4, 301.7, 255.6, 212.2, 180.8, 154.8, 109.1, 90.9, 64.9.

实施例 15: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[1-(2-噻吩)基-3-苯基]-丙酯

将 0.301g (1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.218g (1.0mmol) 1-(2-噻吩)基-3-苯基丙醇、0.088g (0.33mmol) CAS、0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时. 过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯 (20ml) 溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥. 除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离 (洗脱剂: 乙

酸乙酯:环己烷 =1:4), 得油状物 0.37g.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.64712-7.57181(m, 2H), 7.31524-7.13747(m, 8H), 6.99553-6.98669(m, 2H), 6.03583-6.00112(m, 1H), 5.04079(t, 1H, $J=3.372\text{Hz}$), 4.03332-3.98470(m, 1H), 3.46631-3.40137(m, 1H), 3.07737-2.97905(m, 2H), 2.81385-2.80575(m, 1H), 2.60288-2.57826(m, 2H), 2.40946-2.37125(m, 4H), 2.28307-2.25916(m, 1H), 2.15384-2.12909(m, 1H);

MS(EI) m/z : 501.0, 392.0, 346.0, 300.0, 256.0, 201.0, 185.0, 154.9, 138.9, 110.0, 91.0, 65.0.

实施例 16: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[3-[2-(6-甲基)吡啶]]-丙酯

将 0.301g(1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.230g (1.5mmol) 3-[2-(6-甲基)吡啶]-丙醇、0.088g (0.33mmol) CAS、0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时. 过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯(20ml)溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥. 除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离(洗脱剂: 乙酸乙酯:环己烷 =1:1), 得油状物 0.23g.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.6656(d, 2H, $J=8.30\text{Hz}$), 7.4728(t, 1H, $J=7.64\text{Hz}$), 7.2650(d, 2H, $J=8.12\text{Hz}$), 6.9460(dd, 2H, $J=7.64\text{Hz}$), 5.0402(t, 1H, $J=3.36$), 4.1435 ~ 4.0560(m, 2H), 4.0394 ~ 3.9971(m, 1H), 3.4897 ~ 3.4525(m, 1H), 3.0141 ~ 3.0037(m, 1H), 2.9842 ~ 2.9402(m, 1H), 2.8000 ~ 2.7272(m, 3H),

2.5152 (s, 3H) , 2.3985 ~ 2.3680(m, 4H) , 2.0002 ~ 1.9645 (m, 2H) ;

MS(EI) m/z : 435.1, 361.1, 280.1, 256.0, 206.1, 155.0, 134.0, 120.0, 107.1, 91.0, 77.0, 65.0.

实施例 17: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[N-乙基-N-3-(3-甲基)苯基]-乙酯

将 0.301g(1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.290g (1.5mmol) N-乙基-N-3-(3-甲基)苯基乙醇、0.088g (0.33mmol) CAS、0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时. 过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯(20ml)溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥. 除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离(洗脱剂: 乙酸乙酯: 环己烷 =1:4), 得油状物 0.26g.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.6328(d, 2H, $J=8.64\text{Hz}$), 7.2266(d, 2H, $J=8.68\text{Hz}$), 7.1124 ~ 7.0718(m, 1H), 6.5235 ~ 6.4769 (m, 3H), 5.0218 (t, 1H, $J=3.36\text{Hz}$), 4.2291 ~ 4.1853(m, 1H), 4.1530 ~ 4.1093(m, 1H), 4.0146 ~ 3.9662(m, 1H), 3.4556 ~ 3.4073 (m, 3H), 3.3813 ~ 3.3020 (m, 2H), 2.9381(d, 2H $J=3.68\text{Hz}$), 2.7606 ~ 2.7020(m, 1H) , 2.6938(s, 3H), 2.3649 ~ 2.3449(m, 1H), 2.0165(s, 3H), 1.1171(t, 3H, $J=6.98\text{Hz}$);

MS(EI) m/z : 462.1, 447.0, 255.9, 162.1, 148.0, 134.0, 120.0, 101.0, 83.9, 65.0.

实施例 18: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-

(1, 3-二苯甲氧基)-异丙酯

将 0.301g(1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、 0.420g (1.5mmol) 1, 3-二苯甲氧基异丙醇、 0.088g(0.33mmol)CAS、 0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时. 过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯(20ml)溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥. 除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离(洗脱剂: 乙酸乙酯: 环己烷 =1:6), 得油状物 0.50g.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.6356 (d, 2H, $J=8.36\text{Hz}$), 7.3432 ~ 7.2666 (brs, 10H), 7.1849 (d, 2H, $J=8.40\text{Hz}$), 5.1879 ~ 5.1623 (m, 1H), 5.0965 (t, 1H, $J=3.20\text{Hz}$), 4.5299 ~ 4.4579 (m, 4H), 3.9542 ~ 3.9127 (m, 1H) 3.6547 ~ 3.6179 (m, 1H) 3.5932 ~ 3.5497 (m, 3H), 3.5014 ~ 3.4300 (m, 1H), 3.0354 ~ 3.0247 (m, 1H), 2.9998 ~ 2.9558 (m, 1H), 2.8109 ~ 2.7379 (m, 1H), 2.3696 (s, 3H), 2.3139 ~ 2.2757 (m, 1H);

MS(EI) m/z : 556.0, 467.7, 448.4, 398.6, 358.5, 293.0, 255.9, 192.3, 154.4, 90.6, 64.7.

实施例 19: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(2-噻吩)-乙酯

将 0.301g(1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、 0.190g (1.5mmol) 2-噻吩乙醇、 0.088g(0.33mmol)CAS、 0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时. 过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯(20ml)溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依

次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥. 除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯: 环己烷 = 1:6), 得油状物 0.28g.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.6518(d, 2H, $J=6.60\text{Hz}$), 7.6601 ~ 7.6392(m, 2H), 7.1611(dd, 1H, $J_1=7.28\text{Hz}$, $J_2=0.68\text{Hz}$), 6.9325(dd, 1H, $J_1=3.50\text{Hz}$, $J_2=5.08\text{Hz}$), 6.8210 ~ 6.8111(m, 1H), 5.0563(t, 1H, $J=3.36\text{Hz}$), 4.3347 ~ 4.2140(m, 2H), 4.0086 ~ 3.9596(m, 1H), 3.4014 ~ 3.3301(m, 1H), 3.0775 ~ 2.9831(m, 4H), 2.7804 ~ 2.7479(m, 1H), 2.4220(s, 3H), 2.3687 ~ 2.3300(m, 1H);

MS(EI) m/z : 411.1, 256.1, 155.1, 139.1, 110.1, 91.1, 77.1, 65.1.

实施例 20: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(3-苯氧基)-丙酯

将 0.301g (1mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.230g (1.5mmol) 3-苯氧基丙醇、0.088g (0.33mmol) CAS、0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时. 过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯 (20ml) 溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥. 除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯: 环己烷 = 1:4), 白色固体 0.39g.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.6586 (d, 2H, $J=8.40\text{Hz}$), 7.2822 ~ 7.2507(m, 4H), 6.9676 ~ 6.9307(m, 1H), 6.8864 ~ 6.8648(m, 2H), 5.0614(t, 1H, $J=3.40\text{Hz}$), 4.2890 ~ 4.2472(m, 2H), 4.0024 ~ 3.9641(m, 3H), 3.4320 ~ 3.3606(m, 1H), 3.0216 ~ 2.9506(m, 2H),

2.8043 ~ 2.7313 (m, 1H), 2.4034 (s, 3H), 2.3621 ~ 2.3239 (m, 1H), 2.0710 ~ 2.0223 (m, 2H);

MS (EI) m/z : 435.5, 342.4, 280.5, 256.4, 227.5, 186.4, 155.3, 139.3, 101.3, 77.2.

实施例 21: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[1-苯基-1-(3-甲苯基)]-甲酯

将 0.200g (0.6mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.198g (1.0mmol) 1-苯基-1-(3-甲苯基) 甲醇、0.088g (0.33mmol) CAS、0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时。过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯 (20ml) 溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥。除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯: 环己烷 = 1:9), 得油状物 0.24g。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.5729 ~ 7.5521 (m, 2H), 7.3578 ~ 7.3008 (m, 5H), 7.2962 ~ 7.2405 (m, 4H), 7.1499 ~ 7.1005 (m, 2H), 6.7798 (d, 1H, $J=3.04\text{Hz}$), 5.1206 (t, 1H, $J=3.40\text{Hz}$), 3.9791 (d, 1H, $J=13.6\text{Hz}$), 3.4465 ~ 3.4314 (m, 1H) 3.1366 ~ 3.0893 (m, 1H), 3.0466 ~ 3.0023 (m, 1H), 2.8158 ~ 2.7431 (m, 1H), 2.3658 ~ 2.3578 (m, 4H), 2.3177 ~ 2.3098 (m, 3H);

MS (EI) m/z : 481.5, 300.4, 256.4, 181.3, 155.3, 139.3, 115.3, 91.2, 65.2.

实施例 22: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[1-甲基-1-(3-氟甲基苯基)]-甲酯

将 0.200g (0.6mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.190g (1.0mmol) 1-甲基-1-(3-氟甲基苯基) 甲醇、0.088g (0.33mmol) CAS、0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时. 过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯 (20ml) 溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥. 除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯: 环己烷 =1:9), 得油状物 0.13g.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.6060 ~ 7.5522 (m, 3H), 7.5157 ~ 7.4522 (m, 3H), 7.1652 (d, 2H, $J=8.00\text{Hz}$), 5.8728 (dd, 1H, $J_1=13.20\text{Hz}$, $J_2=6.64\text{Hz}$), 5.0743 (t, 1H, $J=3.44\text{Hz}$), 4.0359 ~ 3.9869 (m, 1H), 3.4477 ~ 3.3767 (m, 1H), 3.1175 ~ 3.0714 (m, 1H), 3.0514 ~ 3.0072 (m, 1H), 2.8418 ~ 2.7085 (m, 1H), 2.4092 (s, 1H), 2.3747 (s, 3H), 1.4918 (d, 3H, $J=6.64\text{Hz}$);

MS (EI) m/z : 473.4, 318.4, 300.4, 256.4, 173.4, 155.3, 133.3, 91.3, 65.2.

实施例 23: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-对硝基苯甲酯

将 0.200g (0.6mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.190g (1.0mmol) 对硝基苯甲醇、0.088g (0.33mmol) CAS、0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时. 过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯 (20ml) 溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥. 除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离 (洗脱剂: 乙

酸乙酯:环己烷 =1:9), 得油状物 0.29g.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.1866(d, 2H, $J=8.68\text{Hz}$), 7.6521(d, 2H, $J=8.68\text{Hz}$), 7.4561(d, 2H, $J=8.44\text{Hz}$), 7.2539(d, 2H, $J=8.36\text{Hz}$), 5.2457-5.2062 (m, 2H), 5.1662(t, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 4.0484-3.9997(m, 1H), 3.4650 ~ 3.3935(m, 1H), 3.1092 ~ 3.0637(m, 1H), 3.0133 ~ 2.9689(m, 1H), 2.7844 ~ 2.7113(m, 1H), 2.4157 ~ 2.3775(m, 4H);

MS(EI) m/z : 437.0, 281.0, 256.1, 184.0, 154.9, 135.9, 91.0, 65.0.

实施例 24: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-邻甲氧基苯甲酯

将 0.200g (0.6mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.138g (1.0mmol) 邻甲氧基苯甲醇、0.088g (0.33mmol) CAS、0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时。过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯 (20ml) 溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥。除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯:环己烷 =1:6), 得油状物 0.19g.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.6450 ~ 7.6152(m, 2H), 7.3286 ~ 7.2851(m, 1H), 7.2068 ~ 7.1789(m, 3H), 6.9372 ~ 6.9166(m, 1H), 6.8642(d, 1H, $J=8.16\text{Hz}$), 5.1842(d, 1H, $J=24.1\text{Hz}$), 5.1054 ~ 5.0535(m, 2H), 4.0126 ~ 3.9637(m, 1H), 3.7975(s, 3H), 3.5146-3.4432(m, 1H), 3.0867 ~ 3.0412(m, 1H), 3.0026 ~ 2.9585(m, 1H), 2.8240- 2.7513(m, 1H), 2.3782 ~ 2.3414(m,

4H);

MS (EI) m/z : 421.0, 300.0, 255.8, 241.0, 211.0, 154.9, 138.9, 121.0, 91.0, 65.0.

实施例 25: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(2-甲氧基-3-乙氧基)苯甲酯

将 0.200g (0.6mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸、0.190g (1.0mmol) 2, 3-二甲氧基苯甲醇、0.088g (0.33mmol) CAS、0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时。过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯 (20ml) 溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥。除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯: 环己烷 = 1:9), 得油状物 0.19g。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.6325 (d, 2H, $J=8.28\text{Hz}$), 7.2212 (d, 2H, $J=8.24\text{Hz}$), 6.8342 ~ 6.7827 (m, 3H), 5.6953 ~ 5.0652 (m, 2H), 4.9789 (d, 1H, $J=24.00\text{Hz}$), 4.0876 (dd, 2H, $J_1=6.99\text{Hz}$, $J_2=13.99\text{Hz}$), 4.0048 ~ 3.9569 (m, 1H), 3.8465 (s, 3H), 3.4636 ~ 3.3924 (m, 1H), 3.0680 ~ 3.0339 (m, 1H), 2.9730 ~ 2.9289 (m, 1H), 2.7775 ~ 2.7047 (m, 1H), 2.3920 ~ 2.3320 (m, 4H), 1.4517 (t, 3H, $J=11.00\text{Hz}$);

MS (EI) m/z : 465.0, 256.0, 165.0, 137.0, 101.0, 91.0, 65.0.

实施例 26: (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-对苯基苯甲酯

将 0.200g (0.6mmol) (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻

噻-3-羧酸、 0.184g (1.0mmol) 对苯基苯甲醇、 0.088g (0.33mmol) CAS、 0.227g (1.2 mmol) DCC 和 0.04g (0.33mmol) DMAP 15ml 的 CH_2Cl_2 中, 室温反应 24 小时。过滤除去固体, 蒸去溶剂, 以适量的乙酸乙酯 (20ml) 溶解残留物, 过滤除去不溶物, 加入乙酸乙酯至 60 ml, 依次以 10% NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗, 无水 Na_2SO_4 干燥。除去干燥剂, 蒸去部分乙酸乙酯, 闪色谱柱分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯: 环己烷 =1:9), 得油状物 0.29g。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.6067 (d, 2H, $J=8.30\text{Hz}$), 7.4254 ~ 7.3367 (m, 6H), 7.3041 ~ 7.2364 (m, 3H), 7.1667 (d, 2H, $J=8.00\text{Hz}$), 5.0923 ~ 4.9933 (m, 3H), 3.9882 ~ 3.9393 (m, 1H), 3.4185 ~ 3.3471 (m, 1H), 2.9487 (d, 2H, $J=3.40\text{Hz}$), 2.7940 ~ 2.7210 (m, 1H), 2.3549 ~ 2.3195 (m, 4H);

MS(EI) m/z : 467.0, 422.0, 312.0, 255.9, 167.0, 115.0, 91.0, 65.0.

实施例 27: (3R)-1, 1-二氧化-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻-3-羧酸-L-亮氨酸乙酯

将 1 mmol (3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻-3-羧酸-L-亮氨酸乙酯溶于 20ml 二氯甲烷, 缓慢滴入 10ml 溶有 2mmol 间氯过氧苯甲酸的二氯甲烷溶液, 室温搅拌 12h, 反应完毕, 饱和碳酸氢钠溶液 (15, 15, 10ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 除去干燥剂, 蒸去部分二氯甲烷, 闪色谱柱分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯: 环己烷 =1:2), 得白色固体 0.40g。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.80407 (dd, 2H, $J_1=8.308\text{Hz}$, $J_2=12.386\text{ Hz}$), 7.40339 (dd, 2H, $J_1=2.648\text{Hz}$, $J_2=8.266\text{Hz}$), 6.68488 (d, 0.5H, $J=8.208\text{Hz}$), 6.57464 (d, 0.5H,

$J=8.872\text{Hz}$), 5.06677 ~ 5.02375(m, 1H), 4.65100 ~ 4.58180(m, 1H), 4.50723 ~ 4.38399(m, 1H), 4.22503 ~ 4.15725(m, 2H), 4.05936 ~ 3.97473(m, 1.5H), 3.79537-3.73058(m, 0.5H), 3.01496-2.85539 (m, 3H), 2.47240 (s, 3H), 1.63840 ~ 1.40100(m, 3H), 1.30660 ~ 1.25900(m, 3H), 0.94960 ~ 0.88250 (m, 6H);

MS(EI) m/z : 473.3, 381.2, 302.2, 254.2, 238.0, 192.1, 180.2, 169.9, 155.2, 90.5.

实施例 28: 本发明化合物的神经营养活性可在多种体外生物模型上体现, 如鸡胚背根神经节体外无血清培养模型。取孵育 8 d 的鸡胚, 无菌环境中, 在解剖镜下暴露其脊柱及两侧神经节, 用尖镊逐个摘取背根神经节, 接种于铺有鼠尾胶原的培养瓶中, 每瓶接种 5~6 个, 每剂量 2 瓶。置 37℃, 5% CO₂ 培养箱内贴壁 1 h 后, 加入含 NGF (0.30ng/mL) 的无血清培养基 DMEM 及本发明实施例 4 化合物(实施例 4 合成的化合物), 对照组只加培养基和相同剂量的 NGF。如上培养箱中培养 48h 后, 倒置相差显微镜下观察背根神经节周围突起生长情况, 依突起的长短及疏密打分: 0: 不长突起; 1: 突起少且稀; 2: 突起较长或短但较密; 3: 突起长且密。实验结果表明代表性实施例 4 化合物浓度从 0.1 到 1.0pmol/L 范围内浓度依赖促进背根神经节周围突起生长。图 1 给出的在不同浓度下实施例 4 化合物促神经突起生长部分代表性显微照片。表 1 所示为代表性实施例 4 化合物不同剂量下促鸡胚背根神经节突起生长分值情况, 该分值为 20 个神经节平均分。

表 1. 实施例 4 化合物促鸡胚背根神经节突起生长分值报告

| 组 别 | 分 值 |
|-------------------------------------|------|
| 溶媒+NGF (0.3ng/ml) | 1.0 |
| 实施例 4 化合物 (0.1pM)+NGF (0.3ng/ml) | 2.15 |
| 实施例 4 化合物 (1.0pM)+NGF (0.3ng/ml) | 2.16 |
| 实施例 4 化合物 (10pM)+NGF (0.3ng/ml) | 1.50 |

图 1: 表示实施例 4 化合物不同剂量下促鸡胚背根神经节周围突起生长情况

(A (对照组); B (0.1 pM); C (1.0 pM); D (10.0pM))

实施例 29: 本发明化合物可以通过其与 FKBP12 蛋白形成复合物的单晶 X-衍射得出的结构来评价其结合情况, 结果见图 2。图 2 给出的是 000308-FKBP12 复合物 X-衍射结构图。

实施例 30: 本发明化合物的神经调节活性也可在多种动物体内药理模型上说明, 如 6-羟基多巴胺 (6-OHDA) 损毁成年小鼠交感神经末梢模型。

昆明种雌性小鼠(♀), 体重 18-22 克, 随机分组(正常对照组, 模型对照组、FK506 (2 mg/kg) 组, 本发明实施例 4 化合物 (5mg/kg) 组), 每组 10 只。小鼠腹腔注射(ip) 6-OHDA (8mg/kg) 前 4h、后连续 4d, 皮下注射(sc) 实施例 4 化合物, 对照组皮下注射等量溶媒。末次给药 2 周后, 小鼠脱臼处死, 迅速取两侧颌下腺称取湿重, 置于玻璃研磨器内, 同时加入含内标物的匀浆液匀浆, 2000g 离心 30min, 取上清 20 μ l 直接注入 HPLC-电化学检测器中测定小鼠颌下腺中去甲肾上腺素 (NE) 含量。结果见图 3

图 3 所示为代表性实施例 4 化合物对 6-OHDA 所致交感神经末梢损伤的小鼠颌下腺 NE 残留量的影响。可以看出, 小鼠 ip 6-OHDA (8mg/kg) 后, 颌下腺 NE 的含量显著下降, 与正常对照组比较, $P < 0.01$ 。实施例 4 化合物 (5mg/kg) 提高了小鼠 NE 颌下腺残留率, 减轻了 6-OHDA 对小鼠交感神经末梢的损毁。(## $P < 0.01$ vs 正常对照组, ** $P < 0.01$ vs 模型对照组)。

参考文献:

- 1 Starzl T E, Makowka L, Todo S. FK-506: A potential breakthrough in immunosuppression. Transplant Proc, 1987, 19: S3 ~ S104
- 2 Maki N, Sekiguchi F, Nishimaki J, et al. Complementary DNA encoding the human T-cell FK506-binding protein, a peptidylprolyl cis-trans isomerase distinct from cyclophilin. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87: 5440 ~ 5443
- 3 Steiner J P, Dawson T M, Fotuhi M, et al. High brain densities of the immunophilin FKBP colocalized with calcineurin. Nature, 1992, 358: 584 ~ 587
- 4 Sharkey J, Butcher S P. Immunophilins mediate the neuroprotective effects of FK506 in focal cerebral ischaemia. Nature, 1994, 371: 336 ~ 339
- 5 Lyons, W E, George E B, Dawson T M, et al. Immunosuppressant FK506 promotes neurite outgrowth in cultures of PC-12 cells and sensory ganglia. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91: 3191 ~ 3195
- 6 Gold B G, Storm-Dickerson T, Austin D R. The immunosuppressant FK506 increases functional recovery and nerve regeneration following peripheral nerve injury. Restor Neurol Neurosci, 1994, 6: 287
- 7 Gold B G, Katoh K, Storm-Dickerson T. The immunosuppressant FK506 increases the rate of axonal regeneration in rat sciatic nerve. J Neurosci, 1995, 15: 7509 ~ 7516

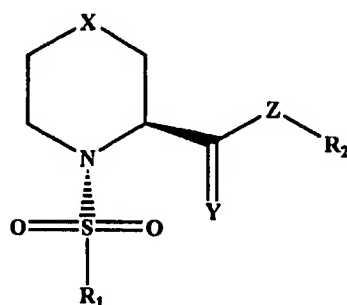
8 Kopp J B, Klotman P E. Cellular and molecular mechanisms of cyclosporin nephrotoxicity. J Am Soc Nephrol, 1991, 1:162-179

9 De Groen D G, Aksamit A J, Rakela J, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation. N Engl J Med, 1987, 317: 861 ~ 866

10 Kahan B D. Drug therapy: cyclosporine. N Engl J Med, 1989, 321: 1725 ~ 1738

权 利 要 求

1. 式 (I) 所示的神经营养化合物或其可药用盐或水合物:



(I)

式中:

X 是 CH_2 , O, S, SO, SO_2 或 NR_3 , 其中 R_3 是氢或 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 烷基,

Y 是 O 或 S,

Z 是 CH_2 , O 或 NR_4 , 其中 R_4 是氢或 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基,

R_1 是 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 直链或支链烷基, $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ 直链或支链烯基, $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 环烷基, $\text{C}_5\sim\text{C}_7$ 环烯基, 或 Ar_1 , 这里的烷基或烯基链上可无取代, 也可被下面的一个或多个基团所取代: $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 环烷基, $\text{C}_5\sim\text{C}_7$ 环烯基或 Ar_2 ,

R_2 是 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 直链或支链烷基, 或 $\text{C}_2\sim\text{C}_{10}$ 直链或支链烯基, 这里的烷基或烯基链上可无取代, 也可被下面的一个或多个基团所取代: $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 环烷基, $\text{C}_5\sim\text{C}_7$ 环烯基或 Ar_2 ; 此外, 这里的烷基或烯基链中的部分 C 原子可被 O 或 N 取代,

Ar_1 和 Ar_2 独立选自芳香碳环或杂环, 这里环的数目可以是单环, 双环或三环; 其中每个环的大小由 5~6 个元素组成, 杂环中包含 1~6 个选自下面的杂原子: O, S, N; 环上可无取代, 也

可被 1~3 个选自下面的取代基所取代：卤素，硝基，羟基，羟甲基，三氟甲基，三氟甲氧基， $C_1\sim C_6$ 直链或支链烷基， $C_2\sim C_6$ 直链或支链烯基， $C_1\sim C_4$ 烷氧基， $C_2\sim C_4$ 烯氧基，苯氧基，苄氧基，羧基或氨基，

取代基 $-SO_2R_1$ 和 $-CYZR_2$ 处于反式构型。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中

X 是 S，SO 或 SO_2 ，

Y 是 O，

Z 是 O 或 NH，

R_1 是芳香基团 Ar_1 。

R_2 是 $C_1\sim C_{10}$ 直链或支链烷基，或 $C_2\sim C_{10}$ 直链或支链烯基，这里的烷基或烯基链上可无取代，也可被下面的一个或多个基团所取代： $C_3\sim C_8$ 环烷基， $C_5\sim C_7$ 环烯基或 Ar_2 ；此外，这里的烷基或烯基链中的部分 C 原子可被 O 或 N 取代，

Ar_1 和 Ar_2 独立选自苯基，联二苯基，1-萘基，2-萘基，2-呋喃基，3-呋喃基，2-噻吩基，3-噻吩基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-噻唑基，2-咪唑基或 3-咪唑基；每个 Ar_1 或 Ar_2 中包含 1~3 个独立选自下面的取代基：氢原子，卤素，硝基，羟基，羟甲基，三氟甲基，三氟甲氧基， $C_1\sim C_6$ 直链或支链烷基， $C_2\sim C_6$ 直链或支链烯基， $C_1\sim C_4$ 烷氧基， $C_2\sim C_4$ 烯氧基，苯氧基，苄氧基，羧基或氨基，

取代基 $-SO_2Ar_1$ 和 $-COZR_1$ 处于反式构型。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其选自：

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-苯丙氨酸苄酯，

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-缬氨酸苄

酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-亮氨酸苄酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-亮氨酸乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[3-(3-吡啶基)]-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[N-甲基-N-(2-吡啶基)]-乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-苯丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(2-三氟甲基)-苯乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(N-甲基-N-苄基)-乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(3-苯基)-烯丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(3-环己基)-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(1, 3-二苯基)-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(1-对甲氧苯基-3-苯基)-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(1-对氟苯基-3-苯基)-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[1-(2-噻吩)基-3-苯基]-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[3-[2-(6-甲基)吡啶]]-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[N-乙基-N-3-(3-甲基)苯基]-乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(1, 3-二苯甲氧基)-异丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(2-噻吩)-乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(3-苯氧基)-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[1-苯基-1-(3-甲苯基)]-甲酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[1-甲基-1-(3-氟甲基苯基)]-甲酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-对硝基苯甲酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-邻甲氧基苯甲酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(2-甲氧基-3-乙氧基)苯甲酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-对苯基苯甲酯,

(3R)-1, 1-二氧化-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-亮氨酸乙酯,

或它们的药用盐或水合物。

4. 一种药物组合物, 其包括有效量的权利要求 1-3 任何一

项所述的式 I 化合物或其药用盐或其水合物和可药用载体或赋形剂。

5. 权利要求 4 的药物组合物, 其中所述式 I 化合物选自:

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-苯丙氨酸苄酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-缬氨酸苄酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-亮氨酸苄酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-L-亮氨酸乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[3-(3-吡啶基)]-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[N-甲基-N-(2-吡啶基)]-乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-苄丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(2-三氟甲基)-苄乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(N-甲基-N-苄基)-乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(3-苯基)-烯丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(3-环己基)-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(1, 3-二苯基)-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(1-对甲氧基-3-苯基)-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(1-对氟苯基-3-苯基)-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[1-(2-噻吩)基-3-苯基]-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[3-[2-(6-甲基)吡啶]]-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[N-乙基-N-3-(3-甲基)苯基]-乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(1, 3-二甲氧基)-异丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(2-噻吩)-乙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(3-苯氧基)-丙酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[1-苯基-1-(3-甲苯基)]-甲酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-[1-甲基-1-(3-氟甲基苯基)]-甲酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-对硝基苯甲酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-邻甲氧基苯甲酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-(2-甲氧基-3-乙氧基)苯甲酯,

(3R)-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸-对苯基苯甲酯,
(3R)-1, 1-二氧化-4-[(4-甲基苯磺酰基)]-1, 4-噻嗪-3-羧酸
-L-亮氨酸乙酯,

或它们的药用盐或水合物。

6. 权利要求 1-3 任一要求的化合物在制备用于预防和/或治疗神经退行性疾病及由物理损伤或相关疾病引起的神经病变疾病的药物中用途。神经紊乱病症包括神经退行性疾病以及由物理损伤或相关疾病引起的神经病变。

7. 根据权利要求 6 的用途, 神经退行性疾病以及由物理损伤或相关疾病引起的神经病变选自: 阿耳茨海默氏病, 帕金森氏病, 亨廷顿氏舞蹈病, 肌萎缩性侧索硬化, 阿耳茨海默氏老年性痴呆, 获得性免疫缺陷相关的神经病变, 脑脊髓多发性硬化, 中风或物理刺激相关的脑损伤, 各种影响中枢或周围神经系统的退行性疾病, 小脑-脑干萎缩, 进行性共济失调综合症, 各种形式的肌营养不良, 进行性肌萎缩, 进行性延髓肌萎缩, 中枢或周围神经系统物理或外创性损伤, 脱出椎间盘综合症, 颈椎关节强硬, 帕尼扎氏丛紊乱, 胸位臂丛综合症, 各种形式的周围神经病变, 三叉神经痛, 舌咽神经痛, 贝耳氏麻痹, 可导致中枢或周围神经系统损伤的各种自身免疫相关性疾病, 重症肌无力, 格-巴二氏综合症, 达普宋壁虱, 延髓和延髓后视神经病变, 视网膜病, 延髓后视神经炎, 听力紊乱或耳鸣。

8. 根据权利要求 7 的用途, 神经退行性疾病选自阿耳茨海默氏病, 帕金森氏病和肌萎缩性侧索硬化症。

9. 根据权利要求 7 的用途, 由物理损伤或相关疾病引起的神经病变选自由脑或脊髓部位的物理损伤或相关疾病引起的神经紊乱病症。

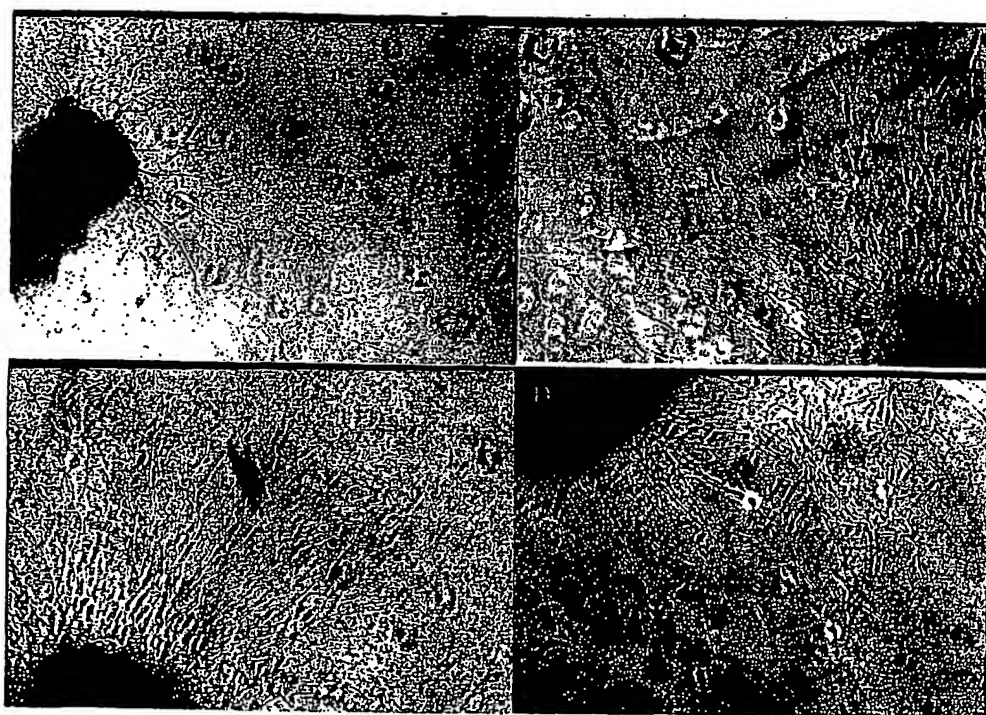


FIG. 1

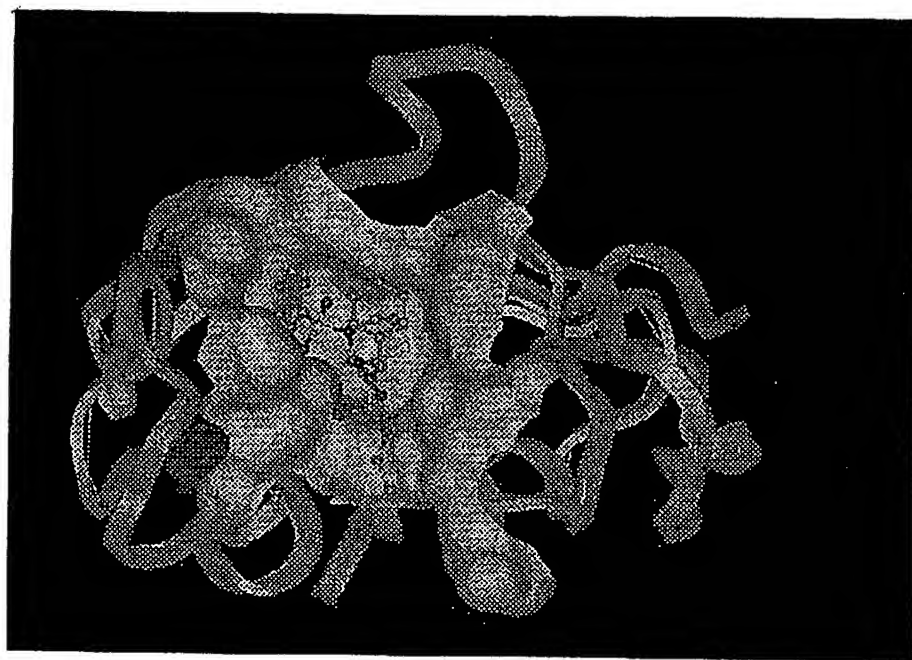


FIG. 2.

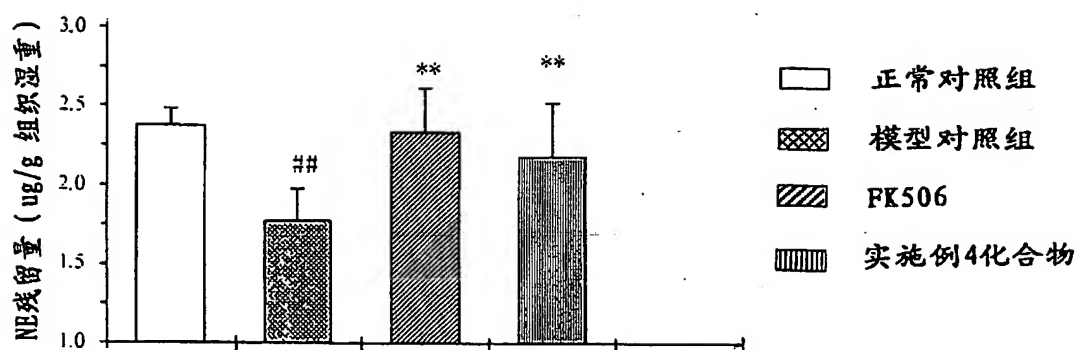


FIG. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN02/00871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D295/26 C07D279/32 C07D211/96 A61K31/33 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | CN 1187127 A (08-07-1998) (Comp. 54, 55) | 1-9 |
| X | WO 9914988 A (01-04-1999) (Table XL, Formula LIX-LIXIII) | 1-9 |
| X | WO 00/09104 A (24-02-2000) (Table A, claim10) | 1-9 |
| X | WO 00/09109 A (24-02-2000) (Comp.54, 55) | 1-9 |
| A | WO 9962880 A (09-12-1999) (whole document) | 1-9 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

| | | |
|--|--|---|
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | | <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> |
|--|--|---|

Date of the actual completion of the international search

04. Mar. 2003(04. 03. 2003)

Date of mailing of the international search report

2003.03.04 (2003.03.04)

Name and mailing address of the ISA/CN

6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China

Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

Zhou Hui

Telephone No. 86-10-62093075



INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN02/00871

| | | | | | |
|---------------|----|----------|---|---------------------------|--|
| CN 1187127 | A | 19980708 | JP 08333256 JP 3060373 US 5798355 LT 4516 | A2 B2 A B | 19961217 20000710 19980825 19990625 |
| WO 9914998 | A2 | 19990401 | ZA 9808720 CA 2304647 AU 9895783 AU 742040 EP 1011650 | A AA A1 B2 A1 | 19990329 19990401 19990412 20011213 20000628 |
| WO 2000009104 | A2 | 20000224 | US 6333340 CA 2335810 AU 9954776 EP 1105125 | B1 AA A1 A2 | 20011225 20000224 20000306 20010613 |
| WO 2000009109 | A2 | 20000224 | US 6376517 CA 2344520 AU 9955557 EP 1109554 | B1 AA A1 A2 | 20020423 20000224 20000306 20010627 |

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN02/00871

A. 主题的分类

C07D295/26 C07D279/32 C07D2111/96 A61K31/33 A61K31/445

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC 7 C07D A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求编号 |
|------|---|-----------|
| X | CN 1187127 A (08-07-1998) (化合物 54, 55) | 1-9 |
| X | WO 9914988 A (01-04-1999)(表 XL, 式 LIX-LIXIII 化合物) | 1-9 |
| X | WO 00/09104 A (24-02-2000)(表 A, 权利要求 10) | 1-9 |
| X | WO 00/09109 A (24-02-2000) (化合物 54, 55) | 1-9 |
| A | WO 9962880 A (09-12-1999) (全文) | 1-9 |

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型:

"A" 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

"E" 在专利申请日当天或之后公布的在案的申请或专利

"L" 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

"X" 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

"&" 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

04.3月 2003 (04.03.2003)

国际检索报告邮寄日期

20.3月 2003 (30.03.03)

国际检索单位名称和邮寄地址

ISA/CN

中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)

传真号: 86-10-62019451

授权官员 周胡斌

电话号码: 86-10-62093075



国际检索报告
关于同族专利成员的情报

国际申请号
PCT/CN02/00871

| 检索报告中引用的 专利文件 | | 公布日期 | 同族专利成员 | | 公布日期 |
|------------------|----|----------|-------------|----|----------|
| CN 1187127 | A | 19980708 | JP 08333256 | A2 | 19961217 |
| | | | JP 3060373 | B2 | 20000710 |
| | | | US 5798355 | A | 19980825 |
| | | | LT 4516 | B | 19990625 |
| WO 9914998 | A2 | 19990401 | ZA 9808720 | A | 19990329 |
| | | | CA 2304647 | AA | 19990401 |
| | | | AU 9895783 | A1 | 19990412 |
| | | | AU 742040 | B2 | 20011213 |
| | | | EP 1011650 | A1 | 20000628 |
| WO 2000009104 | A2 | 20000224 | US 6333340 | B1 | 20011225 |
| | | | CA 2335810 | AA | 20000224 |
| | | | AU 9954776 | A1 | 20000306 |
| | | | EP 1105125 | A2 | 20010613 |
| WO 2000009109 | A2 | 20000224 | US 6376517 | B1 | 20020423 |
| | | | CA 2344520 | AA | 20000224 |
| | | | AU 9955557 | A1 | 20000306 |
| | | | EP 1109554 | A2 | 20010627 |